

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-345768

(43)Date of publication of application : 27.12.1993

(51)Int.Cl.

C07D249/08
A61K 31/41

(21)Application number : 04-179364

(71)Applicant : NIPPON NOHYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 13.06.1992

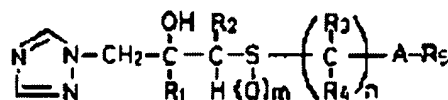
(72)Inventor : YAMAMOTO NAOYA
KODAMA HIROYOSHI
NIWANO YOSHIMI
YOSHIDA MASANORI

(54) NEW TRIAZOL COMPOUND AND ANTIFUNGAL AGENT CONTAINING THE SAME COMPOUND AS ACTIVE INGREDIENT

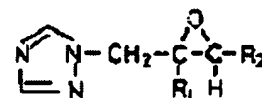
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound useful as an antifungal agent for treating fungal infection of human or animals.

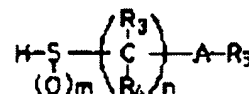
CONSTITUTION: A compound of formula I [R₁ is phenyl substitutable with halogen; R₂ is lower alkyl; R₃ and R₄ are H or lower alkyl; R₅ is haloalkyl, lower alkynyl, OH, lower alkoxy, etc.; A is lower alkenylene, C(O), NHC(O), etc.; m is 0-2; n is 1-3], e.g. S-[(1RS,2RS)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-propyl] mercaptoacetic acid ethyl ester. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III in the presence of a base (e.g. NaOH), in a solvent (e.g. ethanol-water), at -20°C to boiling point of the solvent for 0.5-48hr.



I



II



III

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-345768

(43)公開日 平成5年(1993)12月27日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 249/08				
A 6 1 K 31/41	A D Z	9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数5(全 13 頁)

(21)出願番号	特願平4-179364	(71)出願人	000232623 日本農薬株式会社 東京都中央区日本橋1丁目2番5号
(22)出願日	平成4年(1992)6月13日	(72)発明者	山本 直也 大阪府大阪狭山市大野台5丁目18番2号
		(72)発明者	児玉 浩宜 兵庫県西宮市東鳴尾町1丁目4-7
		(72)発明者	庭野 吉巳 大阪府大阪狭山市今熊7丁目330番1の408
		(72)発明者	吉田 正徳 和歌山県橋本市光陽台2-5-3
		(74)代理人	弁理士 萼 経夫 (外2名)

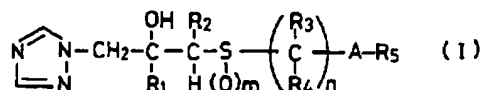
(54)【発明の名称】 新規トリアゾール化合物及び該化合物を有効成分とする抗真菌剤

(57)【要約】

【目的】 新規トリアゾール化合物及び抗真菌剤を提供する。

【構成】 次式(1)で表される示されるトリアゾール化合物及び該化合物を有効成分とする抗真菌剤。

【化1】



(式中、R₁は1～3のハロゲンで置換されていてもよいフェニル基、R₂は低級アルキル基、R₃とR₄はH、低級アルキル基、R₅はハロアルキル基、低級アルキニル基、OH、低級アルコキシ基、ニトリル基、置換されていてもよいフェニル基、-NR₆R₇(R₆とR₇は特定の基を示す。)、Aは低級アルケニレン基、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(R₈)=N- (R₈はH、低級アルキル基)又は単結合)

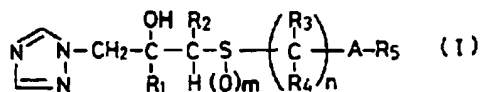
【効果】 式(1)の化合物はヒトや動物の真菌感染を治療するのに有効な抗真菌剤である。

1

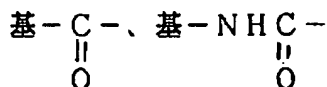
【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(I)：

【化1】



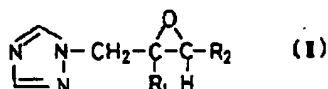
〔式中、R₁ はハロゲン原子1乃至3個で置換されているもよいフェニル基を示し、R₂ は低級アルキル基を示し、R₃ とR₄ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示し、R₅ はハロアルキル基、低級アルキニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトリル基、置換されていてもよいフェニル基又は式-NR₆R₇ (式中、R₆ 及びR₇ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキルカルボニル基、置換されていてもよいベンゾイル基を示すか、又はR₆ とR₇ は互いに一緒になって酸素原子又は窒素原子で遮断されていてもよいアルキレン基を示す。) で表される基を示し、Aは低級アルケニレン基、



〔式中、R₈ は水素原子又は低級アルキル基を示す。) で表される基又は単結合を示し、mは0、1乃至2の整数を示し、nは1乃至3の整数を示す。〕で表されるトリアゾール化合物。

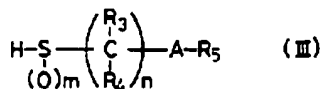
【請求項2】一般式(II)：

【化3】



〔式中、R₁ はハロゲン原子1乃至3個で置換されていてもよいフェニル基を示し、R₂ は低級アルキル基を示す。) で表される化合物と一般式(III)：

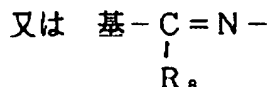
【化4】



〔式中、R₃ 及びR₄ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示し、R₅ はハロアルキル基、低級アルキニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトリル基、置換されていてもよいフェニル基又は式-NR₆R₇ (式中、R₆ 及びR₇ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキルカルボニル基、置換されていてもよいベンゾイル基を示すか、又はR₆ とR₇ は互いに一緒になって酸素原子又は窒素原子で遮断されていてもよいアルキレン基を示す。) で表される基を示し、Aは低級アルケニレン基、

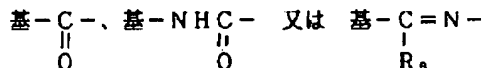
〔式中、R₃ 及びR₄ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示し、R₅ はハロアルキル基、低級アルキニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトリル基、置換されていてもよいフェニル基又は式-NR₆R₇ (式中、R₆ 及びR₇ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキルカルボニル基、置換されていてもよいベンゾイル基を示すか、又はR₆ とR₇ は互いに一緒になって酸素原子又は窒素原子で遮断されていてもよいアルキレン基を示す。) で表される基を示し、Aは低級アルケニレン基、

【化2】



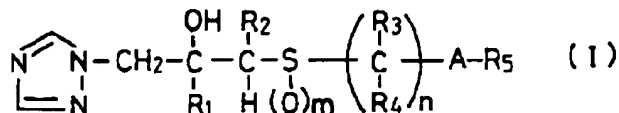
※ルキニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトリル基、置換されていてもよいフェニル基又は式-NR₆R₇ (式中、R₆ 及びR₇ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキルカルボニル基、置換されていてもよいベンゾイル基を示すか、又はR₆ とR₇ は互いに一緒になって酸素原子又は窒素原子で遮断されていてもよいアルキレン基を示す。) で表される基を示し、Aは低級アルケニレン基、

【化5】



〔式中、R₈ は水素原子又は低級アルキル基を示す。) で表される基又は単結合を示し、mは0、1乃至2の整数を示し、nは1乃至3の整数を示す。〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(I)：

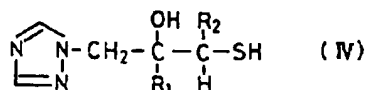
【化6】



〔式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、A、m及びnは前記に同じ。〕で表されるトリアゾール化合物の製造方法。

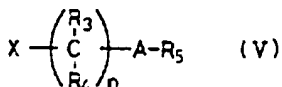
【請求項3】一般式(IV)：

【化7】

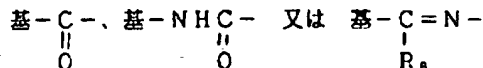


〔式中、R₁ はハロゲン原子1乃至3個で置換されていてもよいフェニル基を示し、R₂ は低級アルキル基を示す。〕で表される化合物と一般式(V)：

【化8】



【化9】

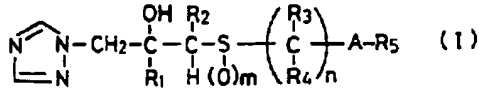


〔式中、R₈ は水素原子又は低級アルキル基を示す。〕

3

で表される基又は単結合を示し、mは0、1乃至2の整数を示し、nは1乃至3の整数を示す。) で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(1) :

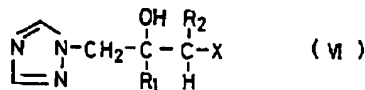
【化10】



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、A、m及びnは前記に同じ。) で表されるトリアゾール化合物の製造方法。

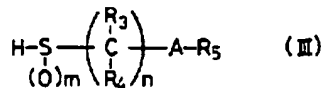
【請求項4】一般式(VI) :

【化11】



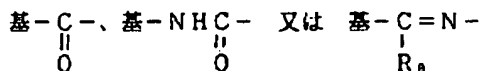
(式中、R₁ はハロゲン原子1乃至3個で置換されていてもよいフェニル基を示し、R₂ は低級アルキル基を示し、Xはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等を示す。) で表される化合物と一般式(III) :

【化12】



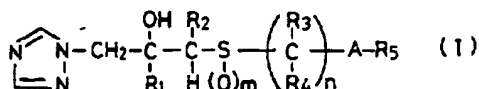
(式中、R₃ 及びR₄ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示し、R₅ はハロアルキル基、低級アルキニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトリル基、置換されていてもよいフェニル基又は式-NR₆R₇ (式中、R₆ 及びR₇ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキルカルボニル基、置換されていてもよいベンゾイル基を示すか、又はR₆ とR₇ は互いに一緒になって酸素原子又は窒素原子で遮断されていてもよいアルキレン基を示す。) で表される基を示し、Aは低級アルケニレン基、

【化13】



(式中、R₈ は水素原子又は低級アルキル基を示す。) で表される基又は単結合を示し、mは0、1乃至2の整数を示し、nは1乃至3の整数を示す。) で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(1) :

【化14】

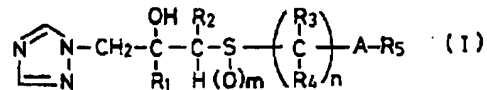


(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、A、m及びnは前記に同じ。) で表されるトリアゾール化合物の製造方法。

【請求項5】一般式(1) :

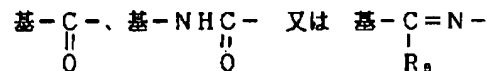
4

【化15】



(式中、R₁ はハロゲン原子1乃至3個で置換されていてもよいフェニル基を示し、R₂ は低級アルキル基を示し、R₃ 及びR₄ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示し、R₅ はハロアルキル基、低級アルキニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトリル基、置換されていてもよいフェニル基又は式-NR₆R₇ (式中、R₆ 及びR₇ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキルカルボニル基、置換されていてもよいベンゾイル基を示すか又はR₆ とR₇ は互いに一緒になって酸素原子又は窒素原子で遮断されていてもよいアルキレン基を示す。) で表される基を示し、Aは低級アルケニレン基、

【化16】



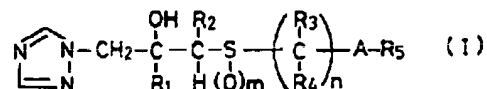
(式中、R₈ は水素原子又は低級アルキル基を示す。) で表される基又は単結合を示し、mは0、1乃至2の整数を示し、nは1乃至3の整数を示す。) で表される化合物を有効成分として含有することを特徴とする抗真菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

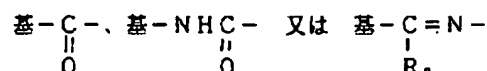
【産業上の利用分野】本発明は一般式(1) :

【化17】



(式中、R₁ はハロゲン原子1乃至3個で置換されていてもよいフェニル基を示し、R₂ は低級アルキル基を示し、R₃ 及びR₄ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示し、R₅ はハロアルキル基、低級アルキニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトリル基、置換されていてもよいフェニル基又は式-NR₆R₇ (式中、R₆ 及びR₇ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキルカルボニル基、置換されていてもよいベンゾイル基を示すか、又はR₆ とR₇ は互いに一緒になって酸素原子又は窒素原子で遮断されていてもよいアルキレン基を示す。) で表される基を示し、Aは低級アルケニレン基、

【化18】



(式中、R₈ は水素原子又は低級アルキル基を示す。) で表される基又は単結合を示し、mは0、1乃至2の整

数を示し、nは1乃至3の整数を示す。)で表されるトリアゾール化合物及びその製造方法並びに該化合物又は該化合物の薬学的に受容される塩を有効成分とする抗真菌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明化合物と構造類似の化合物が抗真菌活性を有することは、特開昭61-143368号、特開昭61-85369号、欧州特許出願公開第421210A2号(1990.9.22)公報に記載されている。しかしながら、これら従来公知の化合物はすべて

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、このような実状において、抗真菌剤を提供すべく鋭意検討を行った結果、低用量で抗真菌作用を示す一般式(I)で表される化合物を見出し本発明を完成させるに至った。更に、本発明化合物は農業用殺菌剤としても有用である。

【0004】前記一般式(I)の置換基の定義において、アルキル基とはメチル基、エチル基、イソプロピル基、n-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が、アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキ*

*シ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、s-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基等が含まれる。

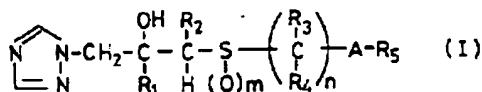
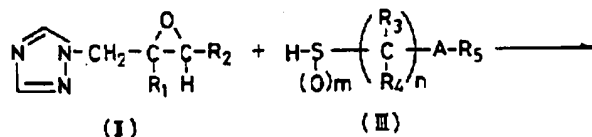
【0005】一般式(I)で表される化合物は、R₃とR₄が同一のものを示す場合、一般式(I)で表される化合物は不斉中心を2つ含むため1対のジアステロマーとして存在し、さらに各ジアステロマーは1対のエナンチオマーから構成される。従って4種の立体異性体として存在することになる。R₃とR₄が異なる場合不斉中心を3つ含むため、8種の立体異性体が可能となる。本発明の一般式(I)で表される化合物は、これらジアステロマー及びエナンチオマーの分離されたもの及びこれらの混合物を包含するものである。

【0006】本発明の一般式(I)で表される化合物はそのまま、あるいはその酸付加塩の形状で抗真菌剤として使用することができ、用いられる酸としては、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸、シュウ酸、メタンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。

【0007】一般式(I)で表される化合物は、例えば下記に示す方法により合成することができる。

A法

【化19】



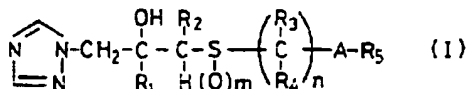
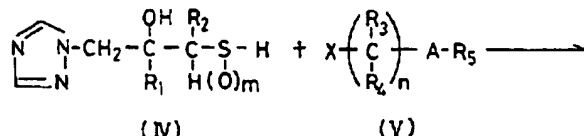
(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、A、m及びnは前記に同じ。)

【0008】即ち、一般式(II)で表される化合物と一般式(III)で表される化合物を塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させて得ることができる。本反応で使用できる有機溶媒としては、本反応の進行を阻害しないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル、ジメチルフォルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、水及びこれらから選択される溶媒を組み合わせた混合溶媒を用いることができる。使用できる塩基としては、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カルシウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムtert-ブトキサイド、※

30 ※テトラブチルアンモニウムフルオリド等を挙げることができる。これらは固体のまま使用することもまた溶媒に溶解させて使用することもできる。塩基の使用量は一般式(III)で表される化合物に対して1モル以上使用すればよい。反応温度は-20℃乃至溶媒の沸点域から適宜選択すればよい。反応時間は、反応温度、反応スケールによって変動するが0.5乃至48時間の範囲から適宜選択すればよい。本反応を行うに当たっての反応試剤のモル比は、等モル反応であるので等モル使用すればよいが、どちらか一方を過剰に用いてもよい。

【0009】B法

【化20】



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、A、m及びn

50 は前記に同じ、Xはハロゲン原子、メタンスルホニルオ

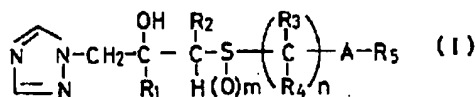
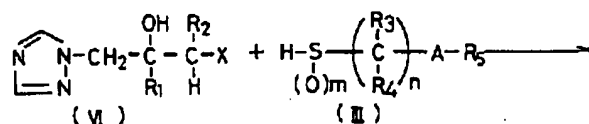
キシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等を示す。)

【0010】即ち、一般式(IV)で表される化合物と一般式(V)で表される化合物を塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させて得ることができる。本反応で使用できる有機溶媒としては、本反応の進行を阻害しないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル、ジメチルフォルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、水及びこれらから選択される溶媒を組み合わせた混合溶媒を用いることができる。使用できる塩基としては、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カルシウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、*

*テトラブチルアンモニウムフルオリド等を挙げることができ、これらは固体のまま使用することもまた溶媒に溶解させて使用することもできる。塩基の使用量は一般式(IV)で表される化合物に対して1モル以上使用すればよい。反応温度は-20℃乃至溶媒の沸点域から適宜選択すればよい。反応時間は、反応温度、反応スケールによって変動するが0.5乃至48時間の範囲から適宜選択すればよい。本反応を行うに当たっての反応試剤のモル比は、等モル反応であるので等モル使用すればよいが、どちらか一方を過剰に用いてもよい。

【0011】C法

【化21】



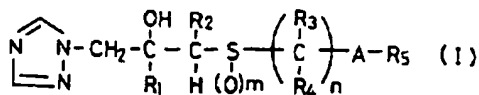
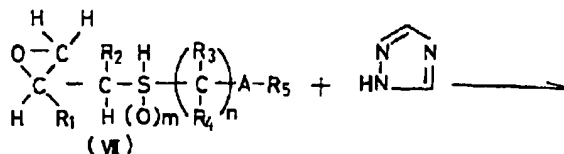
(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、A、X、m及びnは前記に同じ。)

【0012】即ち、一般式(VI)で表される化合物と一般式(III)で表される化合物を塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させて得ることができる。本反応で使用できる有機溶媒としては、本反応の進行を阻害しないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル、ジメチルフォルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、水及びこれらから選択される溶媒を組み合わせた混合溶媒を用いることができる。使用できる塩基としては、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カルシウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、※

※テトラブチルアンモニウムフルオリド等を挙げることができ、これらは固体のまま使用することもまた溶媒に溶解させて使用することもできる。塩基の使用量は一般式(III)で表される化合物に対して1モル以上使用すればよい。反応温度は-20℃乃至溶媒の沸点域から適宜選択すればよい。反応時間は、反応温度、反応スケールによって変動するが0.5乃至48時間の範囲から適宜選択すればよい。本反応を行うに当たっての反応試剤のモル比は、等モル反応であるので等モル使用すればよいが、どちらか一方を過剰に用いてもよい。

【0013】D法

【化22】



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、A、m及びnは前記に同じ。)

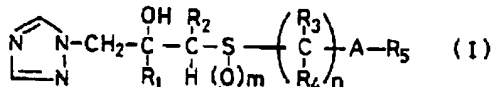
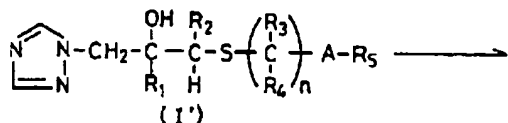
【0014】即ち、一般式(VII)で表される化合物と1,2,4-トリアゾールを塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させて得ることができる。本反応で使用できる有機溶媒としては、本反応の進行を阻害しないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル、ジメチルフォルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、水及びこれらから選択される溶媒を組み合わせた混合溶媒を用いることができる。使

用できる塩基としては、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カルシウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を挙げることができ、これらは固体のまま使用することもまた溶媒に溶解させて使用することもできる。塩基の使用量は一般式(VII)で表される化合物に対して1モル以上使用すればよい。反応温度は-20℃乃至溶媒の沸点域から適宜選択すればよい。反応時間は、反応温度、反応スケールによって変動するが0.5乃至48時間の範囲から適宜選

択すればよい。本反応を行うに当たっての反応試剤のモル比は、等モル反応であるので等モル使用すればよいが、どちらか一方を過剰に用いてもよい。

【0015】E法

【化23】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 A 、 m 及び n は前記に同じ)

【0016】A法及びD法において一般式(I)で $m=0$ の場合、得られる生成物を適当な酸化剤と反応させて $m=1, 2$ の化合物が得られる。この反応において用いられる酸化剤としては、過酸化水素、過安息香酸等の過酸類が挙げられる。反応促進のためにタングステン酸ナトリウム等を触媒として用いてもよい。本反応で使用する有機溶媒としては、本反応の進行を阻害しないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル、ジメチルフォルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、水及びこれらから選択され

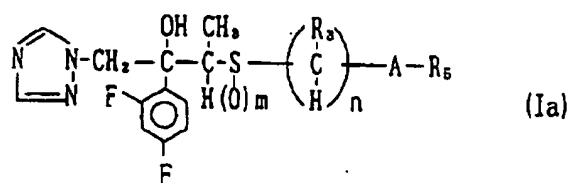
る溶媒を組み合わせた混合溶媒を用いることができる。使用できる塩基としては、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カルシウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、テトラブチルアンモニウムフルオリド等を挙げることができ、これらは固体のまま使用することもまた溶媒に溶解させて使用することもできる。反応温度は -20°C 乃至溶媒の沸点域から適宜選択すればよい。反応時間は、反応温度、反応スケールによって変動するが0.5乃至48時間の範囲から適宜選択すればよい。


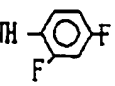

【0017】反応終了後、目的物は通常の方法で精製されるが、ジアステレオマーは分別再結晶又はカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって分離される。エナンチオマーは、例えば光学異性分離用カラムなどの通常の方法によって分離される。一般式(II)、(IV)、(V I)及び(VII)で表される化合物は欧州特許出願公開第421210A2号公報、Chem. Pharm. Bull. (1990), 38, 2476~2486、Chem. Pharm. Bull. (1990), 39, 2241~2246、特開平03-128338号に記載の方法によって合成できる。


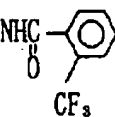
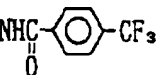

【0018】一般式(I)で表される化合物の代表例を表1に示すが、本発明はこれらだけに限定されるものではない。


【表1】

表1



化合物 番号	m	n	R ₃	A	R ₅	物性値 (融点、屈折率) or NMRスペクトル (ppm)
1	0	2	H	~	OH	m. p. ; 135~137°C
2	0	2	H	-	OCH ₃	m. p. ; 62~63.5°C
3	0	1	H	$-\text{C}(=\text{O})-$		n _D ²⁰ ; 1.5593
4	0	1	H	$-\text{C}(=\text{O})-$	O-t-C ₄ H ₉	7.9 (1H, s), 7.8 (1H, s), 7.35 (1H, m), 6.7 (2H, m), 5.15 (1H, d), 4.85 (1H, d), 3.5 (1H, q), 3.3 (2H, q), 1.5 (9H, s), 1.15 (3H, d) in CDCl ₃
5	0	1	H	$-\text{C}(=\text{O})-$	OH	m. p. ; 145~147°C
6	0	1	H	$-\text{C}(=\text{O})-$	OC ₂ H ₅	7.85 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.3 (1H, m), 6.8 (2H, m), 5.15 (1H, d), 4.85 (1H, d), 4.2 (2H, q), 3.5 (1H, q), 3.4 (2H, q), 1.3 (3H, t), 1.2 (3H, d) in CDCl ₃
7	0	1	H	$-\text{C}(=\text{O})-$	NH ₂	m. p. ; 185~187°C
8	0	1	H	$-\text{C}(=\text{O})-$		m. p. ; 126~128°C
9	0	1	H	$-\text{C}(=\text{O})-$		m. p. ; 88~90°C

化合物 番号	m	n	R ₃	A	R ₅	物性値 (融点、屈折率) or NMRスペクトル (ppm)
10	0	1	H	$\begin{array}{c} -C- \\ \\ O \end{array}$	N(CH ₃) ₂	m.p. ; 86~88°C
11	0	1	H	$\begin{array}{c} -C- \\ \\ O \end{array}$	NH-n-C ₈ H ₇	m.p. ; 87~89°C
12	0	1	H	$\begin{array}{c} -C- \\ \\ O \end{array}$		8.0 (1H, s), 7.7 (1H, s), 7.4 (1H, m), 6.8 (2H, m), 5.9 (1H, 6s), 5.1 (1H, d), 4.9 (1H, d), 3.7 (6H, m), 3.6 (4H, m), 3.5 (1H, q), 1.2 (3H, d) in CDCl ₃
13	0	2	H	-	N(CH ₃) ₂	m.p. ; 54~56°C
14	0	2	H	-		7.8 (1H, s), 7.7 (1H, s), 7.65 (1H, m), 7.55 (3H, m), 7.35 (1H, m), 6.7 (2H, m), 6.5 (1H, t), 5.15 (1H, bs), 5.0 (1H, d), 4.85 (1H, d), 3.7 (2H, q), 3.35 (1H, q), 2.9 (2H, m), 1.15 (3H, d) in CDCl ₃
15	0	2	H	-		7.9 (2H, d), 7.85 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.7 (2H, d), 7.4 (1H, m), 6.9 (1H, t), 6.7 (2H, m), 5.1 (1H, bs), 5.0 (2H, d), 4.9 (2H, d), 3.75 (2H, q), 3.4 (1H, q), 3.0 (2H, t), 1.2 (2H, d) in CDCl ₃
16	0	2	H	-		7.9 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.35 (1H, m), 6.75 (2H, m), 6.35 (1H, bs), 5.0 (1H, d), 4.9 (1H, bs), 4.8 (2H, d), 3.4 (2H, m), 3.3 (1H, q), 2.8 (2H, m), 2.0 (3H, s), 1.15 (3H, d) in CDCl ₃

化合物 番号	m	n	R ₃	A	R ₅	物性値 (融点、屈折率) or NMRスペクトル (ppm)
17	2	1	H	-	CN	7.77 (2H, s), 7.21~7.32 (1H, m), 6.73~6.83 (2H, m), 6.08 (1H, bs), 4.97, 5.37 (2H, dd), 4.34, 4.47 (2H, dd) 3.87 (1H, q), 1.35 (3H, d) in CDCl ₃
18	0	3	H	-	CN	n ^D ₂₀ ; 1.5329
19	2	3	H	-	CN	m.p. ; 116~118°C
20	2	3	H	-	CN	m.p. ; 71~73°C
21	0	1	H	-CH=N-	OCH ₃	m.p. ; 101~104°C
22	2	1	H	-CH=N-	OCH ₃	m.p. ; 119~120°C
23	0	1	H	-C=N- CH ₃	OCH ₃	m.p. ; 76~77°C
24	2	1	H	-C=N- CH ₃	OCH ₃	7.81 (2H, s), 7.77 (2H, s), 7.31~7.41 (2H, m), 6.69~ 6.79 (4H, m), 4.95, 5.35 (2H, dd), 4.92, 5.40 (2H, dd) 4.24, 4.44 (1H, dd), 4.22, 4.40 (1H, dd), 3.90 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.80 (1H, q), 3.77 (1H, q), 2.12 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.12 (6H, d) in CDCl ₃
25	0	2	H	-NHC- O	NH- 	8.0 (1H, s), 7.8 (1H, s), 7.3 (6H, m), 7.1 (1H, m), 6.95 (1H, s), 6.75 (2H, m), 5.5 (1H, bs), 5.05 (1H, d), 4.8 (1H, d), 3.55 (2H, q), 3.45 (1H, q), 2.9 (2H, m), 1.15 (3H, d) in CDCl ₃

化合物 番号	m	n	R ₃	A	R ₅	物性値 (融点、屈折率) or NMRスペクトル (ppm)
26	0	2	H	-NHC- O	NH-t-C ₄ H ₉	7.95 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.4 (1H, m), 6.7 (2H, m), 5.1 (1H, d), 4.85 (1H, d), 4.7 (1H, bs), 4.5 (1H, bs), 3.4 (2H, m), 3.35 (1H, q), 2.8 (2H, m), 1.3 (9H, s), 1.15 (3H, d) in CDCl ₃
27	0	1	H	-	CF ₃	m. p. ; 102~103°C
28	2	1	H	-	CF ₃	n ^D ₂₀ ; 1.5025
29	0	1	H	-	CH=CH-C=C-t-C ₄ H ₉	m. p. ; 94~95°C
30	0	1	CH ₃	-	CO ₂ H	8.3 (1H, s), 7.6 (1H, s), 7.2 (2H, m), 6.8 (1H, m), 6.0 (1H, bs), 4.9 (1H, d), 4.75 (1H, d), 3.65 (2H, m), 1.35 (3H, d), 1.0 (3H, d) in d-DMSO

【0022】

【実施例】次に本発明の実施例を示すが、本発明はこれらの方に限定されるものではない。

【0023】実施例1

S-〔(1RS, 2RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-プロピル〕メルカプトアセティックアシッド エチル エステル (化合物番号6) の製造

(2RS, 3RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(メチルスルホニルオキシ)-1-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-ブタン-2-オール0.7gをエタノール20mlに溶解し、次にナトリウムエトキシド0.8g及びチオグリコール酸エチル1.1gを加え3時間還流した。室温まで冷却した後、氷水中に注ぎ込み、希塩酸で中和した。この水溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し目的物を油状物として0.5g得た。

【0024】実施例2

S-〔(1RS, 2RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-プロピル〕メルカ

プトアセティックアシッド (化合物番号5) の製造

S-〔(1RS, 2RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-プロピル〕メルカプトアセティックアシッド エチル エステル 1.5gを水20ml、エタノール10mlの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム0.5gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を希塩酸で中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルで結晶化し、目的物1.0gを得た。融点146~148°C。

【0025】実施例3

4-〔S-〔(1RS, 2RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-プロピル〕メルカプトアセチル〕モルホリン (化合物番号5) の製造

S-〔(1RS, 2RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-プロピル〕メルカプトアセティックアシッド 0.3gをジオキサン10mlに溶解し、N-ヒドロキシコハク酸イミド0.15gとジシクロヘキシルカルボジイミド0.27gを加え

30

40

50

室温で19時間攪拌した。次にモルホリン0.15gを室温で滴下し、その後室温で1時間攪拌した。不溶物を口過し、口液を減圧で留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物0.2gを油状物として得た。

【0026】実施例4

S-((1RS, 2RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)メルカプトアセトニトリル(化合物番号20)の製造

(2RS, 3RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メルカプト-1-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-ブタン-2-オール0.2gに、ナトリウム0.85gにメタノール85mlを加え溶解するまで攪拌して調製したナトリウムメトキサイド溶液3.2mlとクロロアセトニトリル0.11gを加え2時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物0.16gを油状物として得た。

【0027】実施例5

((1RS, 2RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)スルホニルアセトニトリル(化合物番号17)

S-((1RS, 2RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)メルカプトアセトニトリル0.32gをメタノール10mlと水1mlの混合溶媒に溶解し、ナトリウムタングステート0.10gを加え、31%過酸化水素0.33gを滴下し、55℃で5時間攪拌した。室温まで冷却後5%ナトリウムチオスルフェート0.10gを加えた。メタノールを減圧留去し、酢酸エチルで抽出、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフ*

*イーにて精製し、目的物0.2gを油状物として得られた。

【0028】実施例6

N-2, 4-ジフルオロフェニル S-((1RS, 2RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-プロピル)メルカプトアセトアミド(化合物番号8)(2RS, 3RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチルスルホニルオキシ-1-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-ブタン-2-オール0.4gをエタノール30mlに溶解し、次にナトリウムエトキサイド0.55gとチオグリコール酸2, 4-ジフルオロアニリド0.93gを室温に加え、5時間還流した。室温まで冷却後水中に注ぎ込み、6N塩酸水で中和した。ジクロロメタンで抽出、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物0.4gを得た。融点126~128℃。

【0029】本発明化合物は、人間や動物の真菌感染を治療するのに有用な抗真菌剤である。たとえば、これらは白癬菌属(Trichophyton)、カンジダ属(Candida)、アスペルギルス属(Aspergillus)等によって引き起こされる局所性真菌感染、粘膜感染、全身性真菌感染の治療に用いることができる。本発明化合物は、単独で、もしくは医薬上許容される不活性な担体または希釈剤からなる組成物を経口もしくは非経口投与に適した投与剤型、例えば液剤、錠剤、座剤、乳化剤、軟膏、クリーム、ローション、パップ剤等に調整して使用される。投与量は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、全身の治療の場合には、通常成人1日当たり体重1kg当たり0.05~100mg、好ましくは0.5~50mgを1回または数回に分けて投与することができる。局所治療における有効成分の濃度は0.001%~5%、好ましくは0.1~2%が最適である。

【0030】次に処方例を示すが、本発明はこれらのみ限定されるものではない。尚、部は重量部を表す。

処方例1

本発明化合物	0.01部を
0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液	99.9部

に懸濁させて懸濁液とした。

※ ※処方例2

本発明化合物	1部
ポリエチレングリコール400	99部

を混合溶解して塗布用液剤とした。

★ ★【0031】処方例3

本発明化合物	2部
ポリエチレングリコール400	49部
ポリエチレングリコール4000	49部

を加温下混合溶解した後、冷却して軟膏とした。

処方例4

本発明化合物	3部
--------	----

21

1, 2プロパンジオール
グリセロールステアレート
鯨ロウ
イソプロピルミリステート
ポリソルベート

22

5部
5部
5部
10部
4部

の混合物を加温し、冷却し、次いで攪拌しながら水68部を加えクリームとした。 * 【0032】処方例5

本発明化合物 0.1部
ステアリルアルコール 5.0部
セタノール 5.0部
中鎖脂肪酸トリグリセリド 10.0部
ミリスチン酸イソプロピル 5.0部
ポリソルベート60 4.0部
モノステアリン酸ソルピタン 1.0部
パラオキシ安息香酸メチル 0.14部
パラオキシ安息香酸プロピル 0.06部
ジブチルヒドロキシトルエン 0.02部
精製水 残部

を常法に従って調整した。

【0033】試験例1

6週齢の雄ddY系マウスを対照群は1群10匹、薬剤投与群は1群5匹と供試した。カンジダGE培地（日本製薬（株）製）で37℃で24時間前培養した。C. albicans IF0 1270を生理的食塩水に懸濁し、 1×10^8 cells/kgの用量で尾静脈内投与した。供試薬剤は0.5※

※%カルボキシメチルセルロース水溶液に所定濃度となる

20 ように懸濁し、菌接種30分前に5ml/kgの割合で経口投与した。さらにその後1日1回3日間連日経口投与した。生存数の調査は菌接種日より10日目に行った。結果を表2に示した。

【0034】

【表5】

表2

化合物番号	生存率 (%) (用量1mg/kg)
7	80
9	100
10	80
11	100
12	80
13	100
18	100
20	100
21	100
23	100
対照群 (無投与)	0

【0035】試験例2

Aspergillus fumigatus TIMM 0063 の分生子溶液0.1ml (10^6 cells/ml, 0.1% Tween 80 添加の生理的食塩水)をB-YNG培地9.8mlを入れたL型試験管に加えた。次に、所定濃度に希釈した試験化合物のDMSO溶液0.1mlを加え、37℃で48時間

振とう培養した。培養液を沸騰滅菌し、glass fiber filter上に菌体を集めた。菌体の乾燥重量を測定し、コントロールに対する生育阻害率を求めた。結果を表3に示す。

【0036】

【表6】

表3

化合物番号	生存率 (%) (用量 1 mg/kg)
7	100
9	100
10	100
11	100
12	100
13	100
18	100
20	100
21	100
23	100
24	100

【0037】

動物の真菌感染を治療するのに有用な抗真菌剤である。

【発明の効果】本発明のトリアゾール誘導体は、人間や